

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

com. to
EP 0 826 376

| | | |
|--|----|---|
| (51) 国際特許分類6 A61K 47/30 | A1 | (11) 国際公開番号 WO96/34628 (43) 国際公開日 1996年11月7日 (07.11.96) |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01179 (22) 国際出願日 1996年4月30日 (30.04.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/108338 1995年5月2日 (02.05.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 矢島稔央 (YAJIMA, Toshio) [JP/JP] 石井邦明 (ISHII, Kumiaki) [JP/JP] 板井 茂 (ITAI, Shigeru) [JP/JP] 根本正美 (NEMOTO, Masami) [JP/JP] 末武耕治 (SUETAKE, Kouji) [JP/JP] 津久井延由 (TUKUI, Nobuyoshi) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title : COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION</p> <p>(54) 発明の名称 経口投与用組成物</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A composition for oral administration which is excellent in the effect of masking an unpleasant taste of a drug and has a good bioavailability. The composition comprises a drug having an unpleasant taste, a polymer compound soluble in the stomach and β crystals of monoglyceride.</p> | | |

(57) 要約

目的：不快な味を呈する薬物のマスキングに優れ、かつ良好な生物学的利用能を有する経口投与用組成物に関する。

構成：不快な味を呈する薬物、胃溶性高分子化合物及びβ結晶のモノグリセリドからなる経口投与用組成物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------------------|----|-----------|----|----------|
| AL | アルバニア | DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | PL | ポーランド |
| AM | アルメニア | DK | デンマーク | LC | セントルシア | PT | ポルトガル |
| AU | オーストラリア | EE | エストニア | LR | レソト | RU | ロシア連邦 |
| AZ | アゼルバイジャン | FI | フィンランド | LS | レソト | SD | スーダン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | FR | フランス | LT | リトアニア | SE | スウェーデン |
| BB | バハマ | GB | グレートブリテン及び北アイルランド連合王国 | LU | ルクセンブルグ | SG | シンガポール |
| BE | ベルギー | GG | ガナ | LV | ラトヴィア | SI | スロベニア |
| BG | ブルガリア | GN | ギニア | MC | モナコ | SK | スロバキア |
| BJ | ベナン | GR | ギリシャ | MD | モルドバ | SN | セネガル |
| BR | ブラジル | GU | グアム | ME | モンテネグロ | SS | 南スーダン |
| BY | ベラルーシ | IE | アイルランド | MK | マケドニア共和国 | TD | チャド |
| CA | カナダ | IL | イスラエル | ML | マリ | TG | トーゴ |
| CF | 中央アフリカ共和国 | IS | アイスランド | MN | モンゴル | TH | タイ |
| CG | コンゴ | IT | イタリア | MR | モーリタニア | TM | トルクメニスタン |
| CH | スイス | JP | 日本 | MW | マラウイ | TR | トルコ |
| CI | コート・ジボアール | KE | ケニア | MX | メキシコ | UG | ウガンダ |
| CM | カムeroon | KG | キルギスタン | NE | ニジェール | US | アメリカ合衆国 |
| CN | 中国 | KR | 大韓民国 | NL | オランダ | UZ | ウズベキスタン |
| CU | キューバ | KZ | カザフスタン | NO | ノルウェー | VN | ベトナム |
| CZ | チェコ共和国 | | | NZ | ニュージーランド | | |

明細書

経口投与用組成物

技術分野

本発明は、不快な味を呈する薬物の製剤用組成物に関し、更に詳しくは不快な味を呈する薬物のマスキングに優れ、かつ良好な生物学的利用能を有する経口投与用組成物に関する。

背景技術

従来、不快な味を呈する薬物の味をマスキングするために種々の製剤化法が見い出されてきた。

例えば、特開昭49-81526号には、マクロライド系抗生物質をポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（以下AEAと略す）、セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE（商品名：オイドラギットE）、及びエチルセルロースよりなる群から選ばれる壁材ポリマーならびにロウ、高級脂肪酸及び高級脂肪酸不溶性塩よりなる群から選ばれる1種又はそれ以上を溶解又は分散した不活性揮発性有機溶媒中に溶解し、ついでこれを噴霧乾燥し、それによって生成する被覆マクロライド系抗生物質粒子を採取する方法が開示されている。

一方、医薬品の安定性の改善、含量均一性の面からEP37740号があり、不快な味のマスキングに応用できるが、ワックス類のみでマスキングしている為、溶出性が悪い欠点を持つ。

不快な味を呈する塩基性薬物の味をマスキングするための薬学的混合物として、例えば、EP69097号には、その製剤が、塩基性薬物を含有することを特徴とする、高いpHにおいて、不溶性の形態であるようなカプセル化された味の悪い薬剤を含有する薬学的混合物製剤の為の乾燥粉末が開示されている。

また、EP101418号には、被覆された活性物質を全混合基準で40～90%の量における炭水化物、炭水化物関連化合物又はそれら化合物の混合物である放出制御物質と組み合わせて含有することを特徴とする、不快な味の隠ぺい及び活性物質が安定であり放出制御された薬学的混合物製剤が開示されている。

しかしながら、従来、被覆剤を溶解するために、例えば、メチレンクロライド、クロロホルム、シクロヘキサン、四塩化炭素、メチルエチルケトン、アセトン、メ

チルアルコール、イソプロピルアルコールなどの不活性揮発性有機溶媒を使用するため溶媒除去の乾燥工程を必要とする。その結果、被覆膜が、ポーラスになり、しかも乾燥工程に、時間、設備、労力、費用等に多大なものが要求される。又、このような工程では、作業中の引火、爆発の危険性があり、更に製品に不活性揮発性有機溶媒が残留し、人体の健康への影響が危ぐされ安全性の面で問題があった。

そこで、本願出願人は、E P 6 3 0 2 3 3号で、不活性揮発性有機溶媒を用いずに不快な味を呈する塩基性薬物のマスキングするために、胃溶性高分子化合物を分散又は溶解させた40℃～120℃の低融点物質からなる複合体と糖アルコール及び塩基性酸化物からなる経口投与用組成物を開示している。

発明の開示

本発明者らは、不快な味を呈する薬物の味をマスキングし、かつ良好な生物学的利用能を有する経口投与用組成物を得るために種々検討した。低融点物質のモノグリセリドは、緻密な被膜を形成するのに優れ、かつ腸内で分解し易いため、製剤化するのに良好な材質である。

また、口内（pH 5～8）において溶解しない、又は溶解し難い材質であり、胃内（pH 1～4）において速やかに溶解する材質としては胃溶性高分子化合物が有用である。

モノグリセリドは、融点の違ったいくつかの結晶形を持つことが知られており、通常、製造直後の経口投与用製剤のモノグリセリドの結晶形は、 α 結晶である。本発明者らは、 α 結晶形のモノグリセリドを用いた場合には、薬物の不快な味を長期間、十分にマスキングできず、以外にも β 結晶形のモノグリセリドを用いた場合には長期間、十分に薬物の不快な味をマスキングできることを見だし、更に β 結晶形のモノグリセリドと胃溶性高分子化合物を共に用いることにより、不快な味を有する薬物の苦味を極めて有効にマスキングできるのみならず、胃内において速やかに薬物を溶解でき、良好な生物学的利用能を有することを見出し、その知見に基づき本発明を完成した。すなわち、本発明は、不快な味を呈する薬物、胃溶性高分子化合物及び β 結晶形のモノグリセリドからなる経口投与用組成物である。

モノグリセリドの結晶形を α 結晶から β 結晶へ転移させる方法としては、例えば、モノグリセリドを含む造粒物を25℃～60℃、望ましくは35℃～45℃の温度条件下で転動又は振動する方法が挙げられる。

本発明において、使用される苦味を呈する薬物としては、エリスロマイシン、ク

ラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、及びアジスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、ペニシリン誘導体、セファロスポリン誘導体等の β -ラクタム系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、クロルプロマジン等の抗精神薬、ジギトキシン等の強心剤、スルピリン等の解熱剤、シメチジン等の抗潰瘍剤等が挙げられる。薬物の配合量は、経口投与用組成物中に1重量%から90重量%、好ましくは1重量%から60重量%である。

本発明において、使用されるモノグリセリドとしては、例えばモノグリセリンステアリン酸エステル、モノグリセリンパルミチン酸エステル、モノグリセリンオレイン酸エステル、モノグリセリンカプリル酸エステル、モノグリセリンカプリン酸エステル、モノグリセリンラウリン酸エステルが挙げられ、好ましくはモノグリセリンステアリン酸エステルである。

本発明において、使用される胃溶性高分子化合物としては、オイドラギットE、AEA、又はそれらの混合物等が挙げられる。特に好ましくは、オイドラギットEである。

経口投与用組成物中のモノグリセリドの配合量は、1～95重量%、好ましくは20～90重量%である。モノグリセリドと胃溶性高分子化合物の配合割合は、99：1～30：70であり、特に好ましくは、90：10～50：50である。

本発明の経口投与用組成物の製造方法としては、例えば次のような方法がある。融点以上に加熱したモノグリセリドに胃溶性高分子化合物を分散又は溶解させた混合物を用い、不快な味を呈する薬物を高温下で造粒したのち、冷却する。次に25℃～60℃、望ましくは35℃～45℃の温度条件下で転動又は振動させることにより短時間にモノグリセリドの結晶形を α 結晶から β 結晶へ転移させることにより製造することができる。

ここでいう造粒方法としては、例えば、熔融造粒法、加熱造粒法又は噴霧造粒法が挙げられる。

本発明の経口投与用組成物は、単位投与形態、例えば顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤などの経口投与用製剤にすることができ、特にドライシロップ剤とすることが好ましい。

このようにして得られる経口投与用組成物は、必要に応じて医薬品として一般的に製剤に用いられる他の添加剤を使用できる。添加剤としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、橋味橋臭剤、界面活性剤、可塑剤などである。

賦形剤としては、たとえばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ブドウ糖、白糖、乳糖、結晶セルロース、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロースナトリウム、りん酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、酸化マグネシウム、酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどが挙げられる。

崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム・A型（アクチゾル）、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファ化デンプンなどが挙げられる。

結合剤としては、たとえばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファ化デンプン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウムアルギン酸プロピレングリコールエステルなどが挙げられる。

滑沢剤としては、たとえばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、マイクロクリスタリンワックス、ミツロウ、サラシミツロウなどが挙げられる。

抗酸化剤としては、たとえばジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、 α -トコフェロール、クエン酸などが挙げられる。

コーティング剤としては、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メ

タアクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ポリビニルアセテートフタレート、セラックなどが挙げられる。

着色剤としては、たとえばタール色素、酸化チタンなどが挙げられる。

矯味矯臭剤としては、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールなどが挙げられる。

界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セタノールなどが挙げられる。

産業上の利用可能性

本発明により、不快な味を長期間、持続的にマスキングし、しかも生物学的利用能が優れた不快な味を呈する薬物の経口投与用製剤を得ることが可能となった。

更に、本発明により得られる不快な味を呈する薬物の経口投与用製剤は、水に懸濁し、更に室温で14日間引き続き保存しても不快な味を呈せず、かつ、生物学的利用能にも優れていることから、小児用ドライシロップ剤などの経口投与用製剤としてもきわめて容易に服用できるものである。

本発明を実施するための最良の形態

以下実施例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

実施例 1

モノグリセリンステアリン酸エステル600gを、約100℃で溶解させ、その中にオイドラギットE100gを分散溶解させた。更に、その混合物に、エリスロマイシンを300g分散させ、スプレードライ装置を用いて、入口温度80℃、回転ディスク20000rpmでの条件にて噴霧冷却造粒をした。次に、この造粒物をVGコーター（菊水製作所）でジャケット温度40℃、回転数15rpmで2時間転動及び振動させ、散剤約950gを得た。この散剤において、モノグリセリンステアリン酸エステルの結晶形はβ結晶である。

実施例 2

モノグリセリンステアリン酸エステル 600 g を、約 100℃ で溶解させ、その中にオイドラギット E 100 g を分散溶解させた。更に、その混合物に、クラリスロマイシンを 300 g 分散させ、スプレードライ装置を用いて、入口温度 80℃、回転ディスク 20000 rpm の条件にて噴霧冷却造粒をした。次に、この造粒物を V G コーター（菊水製作所）でジャケット温度 40℃、回転数 15 rpm で 2 時間転動及び振動させ、散剤約 950 g を得た。この散剤において、モノグリセリンステアリン酸エステルの結晶形は β 結晶である。

実施例 3

実施例 1 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、酸化マグネシウム 20 g、デンプン 347 g を加え均一に混合した。この混合物を、水で流動層造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 4

実施例 1 の散剤 333 g にマンニトール 500 g、酸化マグネシウム 15 g、デンプン 152 g を加え均一に混合した。この混合物を、水で流動層造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 5

実施例 1 の散剤 333 g にキシリトール 450 g、酸化マグネシウム 10 g、デンプン 162 g を加え均一に混合した。この混合物を、水で流動層造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 6

実施例 2 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、マンニトール 300 g、酸化マグネシウム 5 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、結晶セルロース 52 g を加え均一に混合した。この混合物を水で流動層造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 7

実施例 1 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、マンニトール 300 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、デンプン 47 g を加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム 10 g を懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 8

実施例 2 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、デンプン 347 g を加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム 10 g を懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 9

実施例 2 の散剤 333 g にソルビトール 400 g、キシリトール 229 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、酸化マグネシウム 5 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、サッカリンナトリウム 3 g を加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動層造粒し、顆粒剤を得た。この顆粒剤 1 g をとり、約 5 ml の水で懸濁し、シロップ剤を得た。

実施例 10

実施例 2 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、マンニトール 100 g、キシリトール 100 g、マルチトール 100 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、酸化マグネシウム 20 g、デンプン 14 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、サッカリンナトリウム 3 g を加え均一に混合し、水を造粒溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、10% クラリスロマイシンドライシロップ剤を得た。

実施例 11

実施例 1 の散剤 333 g にマンニトール 500 g、酸化マグネシウム 20 g、デンプン 125 g、ヒドロキシプロピルセルロース 20 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 2 g を加え均一に混合した。この混合物を、水で流動造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 1 2

モノグリセリンステアリン酸エステル 600 g を、約 100℃ で溶解させ、その中にオイドラギット E 100 g を分散溶解させた。更に、その混合物に、エリスロマイシンを 300 g 分散させ、スプレードライ装置を用いて、入口温度 80℃、回転ディスク 20000 rpm の条件にて噴霧冷却造粒をした。次に、この造粒物を V G コーター（菊水製作所）でジャケット温度 45℃、回転数 15 rpm で 1 時間転動及び振動させ、散剤約 950 g を得た。この散剤において、モノグリセリンステアリン酸エステルの結晶形は β 結晶である。この散剤 333 g にソルビトール 300 g、マンニトール 300 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、デンプン 47 g を加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム 10 g を懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、顆粒剤を得た。

実施例 1 3

モノグリセリンステアリン酸エステル 600 g を、約 100℃ で溶解させ、その中にオイドラギット E 100 g を分散溶解させた。更に、その混合物に、エリスロマイシンを 300 g 分散させ、スプレードライ装置を用いて、入口温度 70℃、回転ディスク 15000 rpm の条件にて噴霧冷却造粒をした。次に、この造粒物を V G コーター（菊水製作所）でジャケット温度 35℃、回転数 15 rpm で 3 時間転動及び振動させ、散剤約 950 g を得た。この散剤において、モノグリセリンステアリン酸エステルの結晶形は β 結晶である。次にこの散剤 333 g にマンニトール 300 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 10 g、デンプン 347 g を加え均一に混合した。これとは別に水に酸化マグネシウム 10 g を懸濁し、これを結合溶媒とし、先の混合物を流動造粒し、顆粒剤を得た。

対照例 1

モノグリセリンステアリン酸エステル 600 g を、約 100℃ で溶解させ、その中にオイドラギット E 100 g を分散溶解させた。更に、その混合物に、エリスロマイシンを 300 g 分散させ、スプレードライ装置を用いて、入口温度 80℃、回転ディスク 20000 rpm の条件にて噴霧冷却造粒をし、散剤約 950 g を得た。この散剤において、モノグリセリンステアリン酸エステルの結晶形は α 結晶である。

対照例 2

対照例 1 の散剤 333 g にソルビトール 300 g、酸化マグネシウム 20 g、デンプン 347 g を加え均一に混合した。この混合物を、水で流動層造粒し、顆粒剤を得た。

試験例 1

(検体) 実施例 1、3～13、対照例 1 及び対照例 2 で得られた経口投与用製剤。

(試験方法) 各検体 2 g を 5 ml の水に懸濁し、室温保存したものを健康成人 10 名に服用させ、苦味の評価試験を実施した。測定ポイントは、調整直後、3 日後、7 日後及び 14 日後とし、評価時期は、服用直後、1 分後及び 10 分後とした。また評価基準として 0 ; 苦味をまったく感じない、1 ; 苦味があるのがわかる、2 ; 少し苦い、3 ; 苦い、4 ; 苦いが我慢できる、5 ; 我慢できないほど苦いの 5 点で行った。

(結果) 結果は 10 人の平均とし、表 1 に示した。各実施例とも対照例と比較して極めて長期間にわたって良好な苦味のマスキングを示した。

表 1

| | 調製直後 | | | 3日後 | | | 7日後 | | | 14日後 | | |
|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| | 直後 | 1分後 | 3分後 | 直後 | 1分後 | 3分後 | 直後 | 1分後 | 3分後 | 直後 | 1分後 | 3分後 |
| 対照例1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 4 | 4 | 3 | 5 | 5 | 5 |
| 対照例2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| 実施例1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 実施例2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実施例13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

試験例 2

(検体)

実施例 1、3 ～ 13 で得られた経口投与用製剤。

(試験方法)

各検体 1 g の溶出試験を行った。試験方法は、日 11 局の溶出試験方法にしたがった。溶出液は、pH 4.0 の酢酸緩衝液を使用した。パドル回転数は、100 rpm とし、10 分後の溶出率を測定した。

(結果)

結果は表 2 に示した。各実施例とも良好な溶出率を示した。

請求の範囲

1. 不快な味を呈する薬物、胃溶性高分子化合物及び β 結晶形のモノグリセリドからなる経口投与用組成物。
2. 経口投与用組成物中のモノグリセリドの配合量が1～95重量%であり、モノグリセリドと胃溶性高分子化合物の割合が、99：1～30：70である請求項1記載の経口投与用組成物。
3. 胃溶性高分子化合物がポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE又はそれらの混合物であり、モノグリセリドがモノグリセリンステアリン酸エステルである請求項1記載の経口投与用組成物。
4. 経口投与用組成物の単位投与形態が、ドライシロップ剤である請求項1記載の経口投与用組成物。
5. 胃溶性高分子化合物及び β 結晶形のモノグリセリドを用いる不快な味を呈する薬物のマスキング方法。

表 2

| | 10分 |
|--------|-----|
| 実施例 1 | 100 |
| 実施例 2 | 100 |
| 実施例 3 | 100 |
| 実施例 4 | 100 |
| 実施例 5 | 100 |
| 実施例 6 | 100 |
| 実施例 7 | 100 |
| 実施例 8 | 100 |
| 実施例 9 | 100 |
| 実施例 10 | 100 |
| 実施例 11 | 100 |
| 実施例 12 | 100 |
| 実施例 13 | 100 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 57-203010, A (Nabisco Brands, Inc.), December 13, 1982 (13. 12. 82) & US, 4327077, A | 1 - 5 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 21, 1996 (21. 06. 96)

Date of mailing of the international search report

July 2, 1996 (02. 07. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/01179

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K47/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | JP, 57-203010, A (ナビスコ・ブランズ・インコーポレイテッド), 13. 12月. 1982 (13. 12. 82) & US, 4327077, A | 1-5 |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 06. 96

国際調査報告の発送日

02. 07. 96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三木 寛 二 印

4 C

7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3454